

NOUVELLES SYNTHÈSES DE L'ACIDE GLUTARIQUE, DE LA GLUTARIMIDE ET DE L'ACIDE GLUTAMIQUE

PRÉPARATION DE LA N-BROMOGLUTARIMIDE¹

PAR GÉRARD PARIS, ROGER GAUDRY ET LOUIS BERLINGUET

RÉSUMÉ

La monoamide de l'acide glutarique a été obtenue par condensation du cyanure de potassium avec la γ -butyrolactone, suivie de neutralisation et d'hydrolyse partielle du sel de potassium du nitrile intermédiaire. Cette monoamide a été facilement hydrolysée pour donner quantitativement l'acide glutarique. La glutarimide a été obtenue avec un excellent rendement, en cyclisant par chauffage, la monoamide de l'acide glutarique. L'ester éthylique monobromé de l'acide glutarique, préparé à partir de l'acide glutarique, a été condensé avec la phthalimide de potassium par chauffage dans la diméthylformamide. L'hydrolyse de ce dérivé phthalimidé a donné l'acide glutamique avec un bon rendement. La N-bromoglutarimide a été préparée à partir de la glutarimide par bromuration en présence d'hydroxyde de potassium. Cette N-bromoglutarimide s'est comportée, dans les quelques essais effectués à date, comme un bon agent de bromuration, comparable à la N-bromosuccinimide.

Les synthèses de l'acide glutarique et de la glutarimide sont assez nombreuses. On s'est servi comme produits de départ de l'acide L-glutamique naturel (6), du dicyanure de triméthylène (16, 21), de la cyclopentanone (14), de la δ -hydroxyvaléraldéhyde (3) de l'acrylonitrile et des esters β -cétomaloniques (17), du dihydropyranne (8), et enfin de la pipéridine (27).

Les produits de départ des principales synthèses de l'acide glutamique sont aussi nombreux: acide lévulique (25), acide β -aldéhydropropionique (12), acide α -cétoglutarique (13, 15, 24), ester acylaminomalonique (7, 9, 22).

Toutefois peu de ces synthèses sont pratiques, soit à cause des faibles rendements, soit à cause de la rareté relative des produits de départ.

Récemment Pichat, Baret et Audinot (18) ont montré que la β -méthylbutyrolactone s'ouvrait facilement en présence de cyanure de potassium à une température de 280°C. pour donner le sel de potassium du mononitrile correspondant. Ce sel de potassium leur a permis d'obtenir avec d'excellents rendements l'acide β -méthylglutarique et la β -méthylglutarimide.

Dans le but d'élaborer une synthèse simple et facile de l'acide glutarique et de la glutarimide, nous avons repris cette synthèse et l'avons appliquée à la γ -butyrolactone, produit facilement accessible.

La γ -butyrolactone a été condensée avec le cyanure de potassium à 190°C. Le sel de potassium du mononitrile formé n'a pas été isolé mais immédiatement neutralisé par l'acide chlorhydrique concentré, soit à une température de 25°C. pour donner la monoamide de l'acide glutarique avec un rendement de 80%, soit à 0°C. pour donner le mononitrile de l'acide glutarique avec un rendement de 65%. Par hydrolyse de ces deux derniers produits, l'acide glutarique a été obtenu avec un rendement quantitatif dans le cas de la monoamide et un rendement de 80% dans le cas du mononitrile.

¹Manuscrit reçu le 25 juillet, 1955.
Contribution du Département de Biochimie, Faculté de Médecine, Université Laval, Québec, Québec.

La glutarimide est formée avec un rendement de 84% par cyclisation de la monoamide de l'acide glutarique à une température de 210°C.

Cette synthèse permettait de préparer facilement et avec d'excellents rendements l'acide glutarique et la glutarimide. Ces deux produits intermédiaires ont été utilisés pour de nouvelles synthèses de l'acide glutamique et de la N-bromoglutarimide.

Dans une nouvelle synthèse de l'acide glutamique, nous avons d'abord préparé le diester éthylique monobromé de l'acide glutarique suivant la méthode décrite par Ingold (11). Ce diester fut condensé avec la phtalimide de potassium. Le produit de condensation fut hydrolysé pour donner l'acide glutamique avec un rendement total de 50%, calculé à partir de l'acide glutarique.

La N-bromoglutarimide a été préparée à partir de la glutarimide suivant une méthode de synthèse identique à celle de la N-bromosuccinimide. Le rendement brut en N-bromoglutarimide est de 62%.

La N-bromoglutarimide ainsi préparée semble se comporter dans les essais effectués à date comme un bon agent de bromuration. C'est ainsi que nous avons bromé l'acétanilide, la triéthylamine. Nous avons oxydé l'alanine et finalement, nous avons effectué la bromuration allylique du méthylcrotonate. Les rendements obtenus se comparent avantageusement avec ceux décrits pour la N-bromosuccinimide.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Monoamide de l'acide glutarique

On ajoute du cyanure de potassium (17 g., 0.26 mole) à de la γ -butyrolactone (20.9 g., 0.24 mole) et on agite mécaniquement. On élève rapidement la température du mélange et on la maintient à 190°C. pendant trois heures après quoi on refroidit la solution. Le solide formé est repris à l'eau (50 ml.) et neutralisé avec un équivalent d'acide chlorhydrique (ou d'acide sulfurique concentré) à une température de 25°C. On ajoute un léger excès d'acide chlorhydrique (19.5 ml. en tout) et on laisse reposer quelque temps. On extrait la monoamide à l'éther. L'éther est séché sur du sulfate de sodium anhydre, puis évaporé à sec sous pression réduite. L'huile résiduelle brunâtre pèse 25.5 g. Rendement brut: 80%.

Par distillation fractionnée de cette huile, on obtient la monoamide contaminée par un peu de la glutarimide formée par chauffage lors de la distillation, lequel mélange distille à 150–155°C. sous 4.5 mm. La monoamide pure est extraite à l'éther. Point de solidification 14–15°C., $n_{20} = 1.450$. Calculé pour $C_5H_9O_3N$: N, 10.69%. Trouvé: N, 10.60%.

Acide glutarique

(a) À partir de la monoamide

On dissout la monoamide brute (5 g., 0.038 mole) dans 50 ml. d'eau et on ajoute 50 ml. d'acide chlorhydrique concentré. Le mélange est chauffé à reflux pendant une heure. On évapore la solution à sec sous pression réduite. On dissout le résidu dans l'eau chaude et on le décolore au noir animal. L'eau

est évaporée sous pression réduite. Par recristallisation du chloroforme bouillant, on obtient l'acide glutarique, débarrassé du chlorure d'ammonium insoluble. Le rendement est quantitatif: 5.02 g. P. f. 98–99°C. Litt: 97.5°C. (16).

(b) *À partir du mononitrile*

Le mononitrile (5 g., 0.04 mole) est hydrolysé de la même façon sauf que la durée de l'hydrolyse est portée de une à trois heures. Rendement: 4.67 g., 80%. P. f. 98–99°C. Litt: 97.5°C. (16).

Mononitrile de l'acide glutarique

La neutralisation lente à 0°C. avec un équivalent d'acide chlorhydrique concentré (19 ml.) du produit de condensation obtenu en traitant la γ -butyrolactone (16.5 g., 0.19 mole) par le cyanure de potassium (13 g., 0.20 mole) donne le mononitrile correspondant. On extrait le nitrile à l'éther lequel est séché sur du sulfate de sodium anhydre, puis évaporé à sec sous pression réduite. Le nitrile ainsi obtenu est recristallisé d'un petit volume d'éther pour enlever les traces de monoamide présente laquelle est beaucoup plus soluble. Rendement: 14.1 g., 65%. P. f. 41–42°C. Litt: 45°C. (5). Calculé pour $C_5H_7O_2N$: N, 12.39%. Trouvé: N, 12.42%.

Glutarimide

(a) *À partir de la monoamide*

Dans un ballon de 50 ml. à un col surmonté d'un réfrigérant à air, on place la monoamide brute (5 g., 0.04 mole). On élève rapidement la température et on la maintient à 210–215°C. pendant trois heures. La solution est refroidie, après quoi on dissout le résidu dans l'eau chaude et on le décolore au noir animal. L'eau est évaporée sous pression réduite. Le résidu est recristallisé de l'alcool éthylique. Rendement 3.6 g., 84%. P. f. 154°C. Litt: 154.5°C. (27). Calculé pour $C_5H_7O_2N$: N, 12.38%. Trouvé: N, 12.39%.

(b) *À partir de l'acide glutarique*

Le chauffage de l'acide glutarique en présence d'ammoniaque concentré suivant la méthode habituelle (1) donne la glutarimide avec un bon rendement quoique le rendement total, calculé à partir de la γ -butyrolactone, soit inférieur à celui obtenu en passant par la monoamide.

Diester éthylique de l'acide 2-bromoglutarique

Le diester éthylique de l'acide 2-bromoglutarique est préparé à partir de l'acide glutarique par traitement au chlorure de thionyle, bromuration et réaction avec l'alcool éthylique, suivant la méthode décrite par Ingold (11). Le rendement a toutefois été augmenté de 50% à 80–85% en effectuant la bromuration avec l'aide de rayons ultraviolets.

Acide glutamique

Dans un ballon à trois cols, muni d'un agitateur et d'un réfrigérant surmonté d'un tube de chlorure de calcium, on ajoute de la phtalimide de potassium (18 g., 0.097 mole) à un mélange du diester éthylique de l'acide 2-bromoglutarique (25 g., 0.094 mole) et de 100 ml. de diméthylformamide. On agite une heure à la température d'ébullition de la diméthylformamide (152–154°C.).

La solution est refroidie. On filtre le précipité de bromure de potassium (9.5 g., théorie 11.1 g.). On évapore la solution à sec sous pression réduite et on ajoute de l'acide chlorhydrique concentré. On chauffe à reflux pendant 15 h. puis on évapore à sec. On reprend à l'eau et, après refroidissement, on filtre l'acide phtalique (15.5 g., théorie 16.1 g.) La solution est concentrée à faible volume, amenée à un pH de 3.2 au moyen de NaOH 10%, et placée à la glacière pendant plusieurs heures. Une première fraction (8.5 g.) précipite. Au bout de plusieurs jours on obtient une seconde fraction (2 g.). Rendement brut en acide glutamique: 10.5 g., 76%. Après recristallisation de l'acide aminé de l'alcool et de l'eau le p. f. est de 180–185°C. Litt.: 198°C. (26). Calculé pour $C_5H_9O_4N$: N, 9.52%. Trouvé: N, 9.48%. L'acide glutamique fut identifié par chromatographie sur papier ascendante et circulaire avec la pyridine à 80% comme solvant: R_f 0.21. De plus l'acide glutamique, étant un acide aminé monoaminé dicarboxylique, a été analysé par électrophorèse sur papier (pH 8.6, 4 ma., 200 volts). La bande obtenue après révélation à la ninhydrine correspondait exactement avec celles d'échantillons commerciaux d'acide glutamique.

L'acide glutamique fut aussi préparé à partir du diester éthylique monobromé de l'acide glutarique en présence d'ammoniaque sous pression. La présence de sels d'ammonium interfère toutefois dans l'isolement de l'acide libre.

N-Bromoglutarimide

On ajoute avec agitation rapide de la glutarimide (5 g., 0.044 mole) à une solution d'hydroxyde de potassium (2.78 g. de KOH dans 10 cc. d'eau) maintenue à -5°C . Au bout d'une minute, on ajoute rapidement et en une seule addition 7.1 g. de brome. Le solide formé (5.3 g., 62%) est filtré, lavé à l'eau froide, et recristallisé immédiatement de l'eau chaude. Rendement de la N-bromoglutarimide: 4.4 g., 52%; p.f. 185–190°C. d. Calculé pour $C_5H_6O_2NBr$: C, 31.40%; H, 3.14%; N, 7.13%; Br, 41.62%. Trouvé: C, 28.60%; H, 3.02%; N, 6.30%; Br, 44.08%. On peut aussi recristalliser la N-bromoglutarimide de l'acide acétique glacial.

Lorsqu'on solubilise la glutarimide dans une solution d'hydroxyde de potassium au lieu d'une solution d'hydroxyde de sodium, la N-bromoglutarimide obtenue est plus pure et plus facile à recristalliser, quoique les rendements obtenus lors de la bromuration soient inférieurs.

Réactions effectuées à l'aide de la N-bromoglutarimide

(a) *p-Bromoacétanilide*

La méthode est identique à celle décrite par Buu-Hoi' (4) pour la N-bromosuccinimide. Le résidu obtenu est recristallisé d'un mélange d'alcool et d'eau. Le rendement en *p*-bromoacétanilide est quantitatif. P. f. 167°C. Litt: 167°C. (10). Calculé pour C_8H_8ONBr : N, 6.5%; Br, 37.4%. Trouvé: N, 6.5%; Br, 37.5%.

(b) *Bromhydrate de la triéthylamine*

La méthode est la même que celle décrite par Braude et Waight (2) pour la N-bromosuccinimide. On ajoute en faibles portions de la N-bromoglutarimide à une solution de triéthylamine dans du tétrachlorure de carbone

refroidie à 0°C. Le solvant est évaporé. La glutarimide est extraite à l'acétone. Le bromhydrate fond à 245°C. Litt: 245-246°C. (2).

(c) *Dérivé 2,4-dinitrophénylhydrazone de l'acétaldéhyde, obtenu à partir de l'alanine*

La méthode est la même que celle décrite par Schönberg et collaborateurs (23) pour la N-bromosuccinimide. On ajoute de la N-bromoglutarimide à une solution aqueuse d'alanine. Après 10 min., on refroidit la solution et on ajoute du chlorhydrate de la 2,4-dinitrophénylhydrazine. Après recristallisation de l'alcool le dérivé fond à 146°C. Litt: 147°C. (19).

(d) *γ-Bromométhylcrotonate*

La méthode est la même que celle décrite par Ziegler et collaborateurs (28) pour la N-bromosuccinimide. On ajoute de la N-bromoglutarimide à un grand excès de méthylcrotonate et on chauffe à reflux pendant une heure. La solution est ensuite refroidie et la glutarimide formée est filtrée. Le γ-bromométhylcrotonate distille à 65°-68°C. sous 4.5 mm. $n_{20} = 1.495$. Litt: $n_{19} = 1.498$ (20).

REMERCIEMENTS

Les auteurs sont heureux de remercier le Conseil National des Recherches du Canada pour l'octroi à l'un d'eux (G. P.) d'une bourse qui a permis la réalisation de ce travail.

BIBLIOGRAPHIE

1. BERNHEIMER, M. O. Gazz. chim. ital. 12: 281. 1882.
2. BRAUDE, E. A. et WAIGHT, E. S. J. Chem. Soc. 1122. 1952.
3. BREMNER, J. G. M., JONES, D. G. et TAYLOR, A. W. C. (Imperial Chemical Industries Ltd.) U.S. Patent No. 2,389,950. 27 nov., 1945.
4. BUU-HOI', Ng. Ph. Ann. 556: 8. 1944.
5. DIECKMANN, W. Ber. 33: 588. 1900.
6. DITTMAR, W. J. prakt. Chem. 5: 338. 1872.
7. DUNN, M. S., SMART, B. W., REDEMANN, C. E. et BROWN, K. E. J. Biol. Chem. 94: 599. 1931.
8. ENGLISH, J., JR. et DAYAN, J. E. Organic syntheses. Vol. 30. John Wiley & Sons, Inc., New York. 1950. pp. 48-50.
9. GALAT, A. J. Am. Chem. Soc. 69: 965. 1947.
10. HÜBNER, H. Ann. 209: 355. 1881.
11. INGOLD, C. K. J. Chem. Soc. 1: 316-317. 1921.
12. KEIMATSU, S. et SAGASAWA, S. J. Pharm. Soc. Japan, 531: 369. 1925.
13. KNOOP, F. et OESTERLIN, H. Z. physiol. Chem. 170: 186. 1927.
14. McALLISTER, S. H. (Shell Development Co.) U.S. Patent No. 2,286,559. 16 juin, 1942. Chem. Abstr. 36: 7031 p. 1942.
15. McILWAIN, H. et RICHARDSON, G. M. Biochem. J. 33: 44. 1939.
16. MARKOWNIKOFF, W. Ann. 182: 341. 1876.
17. MIKESKA, L. A. (Standard Oil Development Co.) U.S. Patent No. 2,461,336. 8 février, 1949. Chem. Abstr. 43: 4689 g. 1949.
18. PICHAT, L., BARET, C. et AUDINOT, M. Bull. soc. chim. France, 88-92. 1954.
19. PURGOTTI, A. Gazz. chim. ital. 24, I: 565. 1894.
20. RAMBAUD, R. Bull. soc. chim. France, Mém. I: 1317-1341. 1934.
21. REBOUL, E. Compt. rend. 82: 1197, 1502. 1876.
22. REDEMANN, C. E. et DUNN, M. S. J. Biol. Chem. 130: 341. 1939.
23. SCHÖNBERG, A., MOUBASHER, R. et BARAKAT, M. Z. J. Chem. Soc. 2504. 1951.
24. SHEMIN, D. et HERBST, R. J. Am. Chem. Soc. 60: 1954. 1938.
25. WOLFF, L. Ann. 260: 79. 1890.
26. WOLFF, L. Ann. 260: 122. 1890.
27. WOLFFENSTEIN, R. Ber. 25: 2777. 1892.
28. ZIEGLER, K., SPATH, A., SCHAAF, E., SCHUMANN, W. et WINKELMANN, E. Ann. 551: 80-119. 1942.